

AKTIVITAS DARI WATER KEFIR UNTUK PENCEGAHAN HEPATOTOKSISITAS

Laporan Tugas Akhir

**Verent Alex
11161118**



**Universitas Bhakti Kencana
Fakultas Farmasi
Program Strata I Farmasi
Bandung
2020**

LEMBAR PENGESAHAN

AKTIVITAS DARI *WATER KEFIR* UNTUK PENCEGAHAN HEPATOKSISITAS

Laporan Tugas Akhir

Diajukan untuk memenuhi syarat kelulusan Program Strata I Farmasi

Verent Alex
11161118

Bandung, Agustus 2020

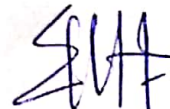
Menyetujui,

Pembimbing Utama,



(apt. Widhya Aligita, M.Si)

Pembimbing Serta,



(apt. Elis Susilawati, M.Si)

ABSTRAK

AKTIVITAS DARI WATER KEFIR UNTUK PENCEGAHAN HEPATOTOKSISITAS

Oleh :

Verent Alex

11161118

Hati memiliki peran penting dalam mendetoksifikasi racun dari darah. Banyak zat farmakologis yang dapat menyebabkan hepatotoksitas salah satunya Parasetamol. Penelitian dilakukan untuk mengetahui aktivitas hepatoprotektif dari fermentasi *Water Kefir*. Penelitian dengan metode *in vivo* secara preventif. Kelompok kontrol positif diinduksi parasetamol 2g/kgBB, kelompok pembanding digunakan Hepamax 51,84 mg/kgBB. Kelompok uji dengan dosis bertingkat 90 mL/kgBB, 180 mL/kgBB dan 270 mL/kgBB. Aktivitas hepatoprotektif dievaluasi dengan uji parameter fungsi hati, yaitu AST, ALT, ALP, Protein Total pada hari ke-0, ke-7 dan ke-14 serta analisis histopatologi pada hari ke-14. Fermentasi *Water Kefir* memiliki efek perlindungan pada dosis 180 mL/kgBB terhadap kerusakan stres oksidatif yang diinduksi parasetamol dan mengalami peningkatan kadar AST, ALT, dan ALP secara berturut-turut 3,39%, 5,40%, dan 0,36%; serta penurunan protein total 3,72%. Studi ini berkorelasi dengan aktivitas hepatoprotektif dari fermentasi *Water Kefir* karena dapat membebaskan radikal bebas pada sel jaringan organ hati.

Kata Kunci : hepatoprotektif, *Water Kefir*, parasetamol, hepamax

ABSTRACT

THE ACTIVITY OF WATER KEFIR FOR THE PREVENTION OF HEPATOXYCITY

By :

**Verent Alex
11161118**

The liver has an important role in detoxifying toxins from the blood. Many pharmacological substances that can cause hepatotoxicity of one of them paracetamol. Research is conducted to know the hepatoprotective activity of fermented Water Kefir. Research with in vivo method is preventative. Control group positive induced paracetamol 2g/kgBB, comparative group used Hepamax 51,84 mg/kgBB. Test group with a high dose of 90 mL/kgBB, 180 mL/kgBB and 270mL/kgBB. Hepatoprotective activity is evaluated by testing liver function parameters, namely AST, ALT, ALP, Protein Total on day 0, 7th and 14th as well as histopathology analysis on the 14th day. Fermentation Water Kefir has a protective effect against oxidative damage induced by paracetamol, at a dose of 180 mL/kgBB which has increased levels of AST, ALT, and ALP respectively 3,39%, 5,40% and 0,36%; and decrease Total Protein 3,72%. This study correlates with hepatoprotective activity of Water Kefir fermentation because it can free radicals that are in the liver tissue cells.

Keywords: hepatoprotectif, Water Kefir, paracetamol, hepamax

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kehadirat Allah SWT atas berkah, rahamat dan hidayah-Nya yang senantiasa dilimpahkan kepada penulis, sehingga bisa menyelesaikan skripsi dengan judul **Aktivitas Dari Water Kefir Untuk Pencegahan Hepatotoksisitas** sebagai syarat untuk menyelesaikan Program Sarjana (S1) pada Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana.

Dalam penyusunan skripsi ini banyak hambatan serta rintangan yang penulis hadapi namun dapat dilalui berkat bimbingan dan bantuan dari berbagai pihak baik secara moral maupun spiritual. Untuk itu pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terimakasih kepada:

1. Ibu apt. Widhya Aligita, M.Siselaku pembimbing I Penulis, yang senantiasa memberikan bimbingan yang penuh kasih kepada penulis selama penyusunan tugas akhir.
2. Ibu apt. Elis Susilawati, M.Si selaku pembimbing II Penulis, yang juga memberikan semangat yang membangun dalam penyusunan tugas akhir Penulis.
3. Orangtua Penulis, Bapak Alex.S dan Ibu Diah Welas Asih yang senantiasa memberikan dukungan doa serta material kepada Penulis dalam penyelesaian tugas akhir Penulis.
4. Saudara Penulis, Kansha Alexandra dan Rachelita Raya Alyssa yang selalu memberikan dukungan doa dan semangat kepada Penulis untuk menyelesaikan tugas akhir dengan baik.
5. Rekan Penulis, kelas FA 3, teman seangkatan penulis dan pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang senantiasa memberikan dukungan doa dan semangat kepada Penulis dalam penyelesaian tugas akhir ini.

Rasa hormat dan terimakasih bagi semua pihak atas segala dukungan dan doanya semoga Allah SWT membalas segala kebaikan yang telah mereka berikan kepada Penulis. Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari sempurna dikarenakan terbatasnya pengalaman dan pengetahuan yang dimiliki penulis.

Penulis berharap skripsi ini dapat bermanfaat bagi Penulis, Pembaca dan juga Peneliti yang ingin mengembangkan skripsi ini. Penulis mengharapkan segala bentuk saran serta masukan bahkan kritik yang membangun dari berbagai pihak.

Bandung, Agustus 2020

Penulis

DAFTAR ISI

Abstrak.....	i
<i>Abstract</i>	ii
Kata Pengantar.....	iii
Daftar Isi	iv
Daftar Tabel	vi
Daftar Gambar	vii
Daftar Lampiran.....	viii
Daftar Singkatan dan Lambang	ix
BAB I. Pendahuluan	1
1.1. Latar belakang	1
1.2. Rumusan masalah.....	2
1.3. Tujuan dan manfaat penelitian	2
1.4. Hipotesis penelitian	3
1.5. Tempat dan waktu Penelitian	3
BAB II. Tinjauan Pustaka	4
II.1 Organ Hati	4
II.2 Fungsi Hati	5
II.3 Klasifikasi Penyakit Hati.....	7
II.4 Hepatotoksisitas.....	8
II.5 Pemeriksaan Biokimia Fungsi Hati.....	9
II.6 Terapi dan Obat	11
II.7 Water Kefir.....	13
BAB III. Metodologi Penelitian	17
BAB IV. Prosedur Penelitian	19
IV.1 Sediaan <i>Water Kefir</i>	19
IV.2 Pembuatan Larutan Penginduksi	20
IV.3 Persiapan Hewan Uji	20
IV.4 Pengujian Hepatoprotektif.....	20
IV.5 Pengambilan Sampel Serum.....	20
IV.6 Analisis Biokimia	20
IV.7 Koleksi Spesimen	21

IV.8 Histopatologi Jaringan Organ.....	21
BAB V. Hasil dan Pembahasan	22
V.1 Fermentasi Water Kefir	22
V.2 Standarisasi <i>Water Kefir</i>	23
V.3 Analisis Biokimia Serum.....	23
V.4 Analisis Histopatologi	30
BAB VI. Simpulan dan Saran	32
VI.1 Kesimpulan.....	32
VI.2 Saran.....	32
Daftar Pustaka.....	33
Lampiran	35

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi Penyakit Hati	9
Tabel 2.2 Drug Induced Liver Injury	16
Tabel 6.1 Hasil Standarisasi Fermentasi Water Kefir.....	30
Tabel 6.2 Pengaruh fermentasi <i>Water Kefir</i> terhadap parameter AST pada tikus yang diinduksi parasetamol.....	33
Tabel 6.3 Pengaruh fermentasi <i>Water Kefir</i> terhadap parameter ALT pada tikus yang diinduksi parasetamol	34
Tabel 6.4 Pengaruh fermentasi <i>Water Kefir</i> terhadap parameter ALP pada tikus yang diinduksi parasetamol.....	34
Tabel 6.5 Pengaruh fermentasi <i>Water Kefir</i> terhadap parameter Protein Total pada tikus yang diinduksi parasetamol	37
Tabel 6.6 Hasil Analisa deksriptif skor histopatologi hepar.....	42

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Anterior Organ Hati	5
Gambar 2.2 Posterior Organ Hati	6
Gambar 2.3 Inferior Organ Hati	6
Gambar 2.4 Tahapan Kerusakan Hati	11
Gambar 6.1 Hasil Mikroskopis Sediaan Hepar Tikus	41

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Kode Etik Penelitian.....	49
Lampiran 2 Alur Prosedur Penelitian	50
Lampiran 3 Perhitungan Standarisasi	51
Lampiran 4 Hasil Olah Data	52

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

SINGKATAN	MAKNA
ALP	Alkaline Phosphatase
ALT	Alanine aminotransferase
AST	Aspartate aminotransferase
DILI	Drug Induced Liver Injury
SCOPY	Symbiotic Culture of Bacteria and Yeasts

BAB I. PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Hati merupakan organ metabolisme utama, mempunyai peran besar dalam detoksifikasi zat racun dan bermanfaat dalam sintesis bahan kimia dalam tubuh (Elakkiyaa, Sivakkumar, Mariappan, & Banumathi, 2019). Kegiatan ini membuat hati rentan terhadap banyaknya gangguan. Sebagian besar agen hepatotoksik menghasilkan radikal bebas yang sangat tinggi, sehingga mengakibatkan kerusakan pada pertahanan alami di hati (Christapher et al., 2016).

Kerusakan pada hati menyebabkan terjadinya penipisan jaringan tiol, peroksidasi lipid, kerusakan membran plasma dan lain-lain, yang berujung pada cedera hati berat. Cedera mulai dari jaringan parut, lalu fibrosis, sirosis, hati tidak berfungsi dan kemudian akhirnya gagal hati (Christapher et al., 2016). Kerusakan hati sering disebabkan bahan kimia beracun, kelebihan konsumsi alkohol, infeksi dan gangguan autoimun (George, Joseph, Deshwal, & Joseph, 2016).

Lebih dari 900 obat menyebabkan penyakit hati seperti kerusakan hati, infiltrasi lemak akut, penyakit kuning, granuloma hati, hepatitis kronis, sirosis hati dan tumor (Elakkiyaa et al., 2019). Kerusakan lebih sering disebabkan oleh obat-obatan, sehingga banyak peneliti mencari agen hepatoprotektif untuk mencegah perkembangan penyakit hati dan untuk menghindari ketergantungan pada obat-obatan (Aspiras, Frances, Flores, & Pareja, 2015). Obat baru yang digunakan sebagai pengobatan pada hati juga memiliki efek samping yang berbahaya (Elakkiyaa et al., 2019).

Aktivitas antioksidan pada fermentasi *Water Kefir* dapat mengurangi kerusakan oksidatif berdasarkan dosis yang diberikan. Antioksidan alami dapat menggantikan senyawa sintetik sebagai antioksidan dalam makanan. Oksidan alami dianggap lebih aman bagi manusia (AlsayadiMS, AlJawfi, Belarbi, & Sabri, 2013).

Suplemen probiotik menarik perhatian peneliti karena berpotensi untuk detoksifikasi saluran pencernaan. Diketahui bahwa status sehat dari saluran pencernaan memiliki hubungan simbiosis dengan hati. Hal ini disebabkan peran signifikan yang oleh

mikroflora dari lumen usus ke fungsi hepatosit, dimana perubahannya dapat menyebabkan disfungsi hati (Aspiras et al., 2015).

Water Kefir merupakan suplemen probiotik yang berbasis sukrosa yang difermentasi oleh bakteri asam laktat (*Lactobacilli*, *Lactococci*, *Leuconostocs*), ragi dan bakteri asam asetat (*Acetobacteria*) pada susu. *Water Kefir* memiliki molekul penting, yaitu polipeptida, polisakarida, asam organik, asam amino esensial, vitamin, mineral dan exopolysaccharides. Bioaktivitas penting meliputi antimikroba, antiinflamasi, antiedema, antioksidan dan sebagai penyembuh (Aspiras et al., 2015; Fiorda et al., 2017; Golli-bennour et al., 2019).

1.2. Rumusan masalah

Berdasarkan latar belakang, dapat di rumuskan masalah sebagai berikut :

1. Apakah pemberian fermentasi *Water Kefir* pada tikus yang diinduksi parasetamol dapat mengurangi kerusakan hispatologi sel-sel hepar sebagai fungsi hepatoprotektif.
2. Berapakah dosis efektif pemberian fermentasi *Water Kefir* pada tikus sebagai efek hepatoprotektif.

1.3. Tujuan dan manfaat penelitian

Berdasarkan pengobatan secara empiris, didapatkan tujuan penelitian sebagai berikut :

1. Untuk mengetahui pengaruh pemberian fermentasi *Water Kefir* dalam mengurangi kerusakan hispatologi sel-sel hepar tikus akibat pemberian parasetamol.
2. Untuk mengetahui dosis efektif sebagai fungsi hepatoprotektif pada pemberian fermentasi *Water Kefir* pada tikus yang diinduksi parasetamol.

Berdasarkan rancangan penelitian yang akan dilakukan diharapkan mendapat manfaat penelitian sebagai berikut :

1. Manfaat Teoritis
Penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan dan pengetahuan ilmiah mengenai hepatotoksisitas dengan pemberian *Water Kefir* yang memiliki aktivitas sebagai hepatoprotektif yang telah banyak dilakukan secara empiris.
2. Manfaat Aplikatif

Penelitian ini diharapkan dapat sebagai pengembangan fermentasi Water Kefir yang dapat berkhasiat sebagai hepatoprotektif dan dapat dibuktikan dengan penelitian ke hewan uji.

1.4. Hipotesis penelitian

Fermentasi *Water Kefir* merupakan minuman probiotik diduga memiliki aktifitas sebagai hepatoprotektor yang dapat mencegah kerusakan fungsi hati dengan mempertahankan nilai normal fungsi hati.

1.5 Tempat dan waktu Penelitian

1. Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Farmasi Universitas Bhakti Kencana Bandung.

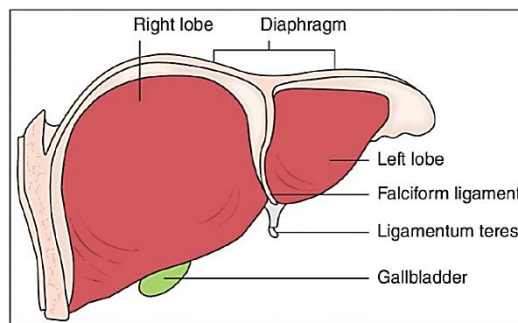
2. Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada semester genap tahun ajaran 2019-2020, yaitu antara bulan Februari 2020 sampai dengan bulan Mei 2020.

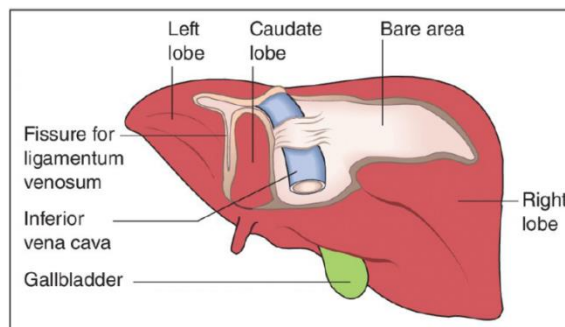
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

II.1 Organ Hati

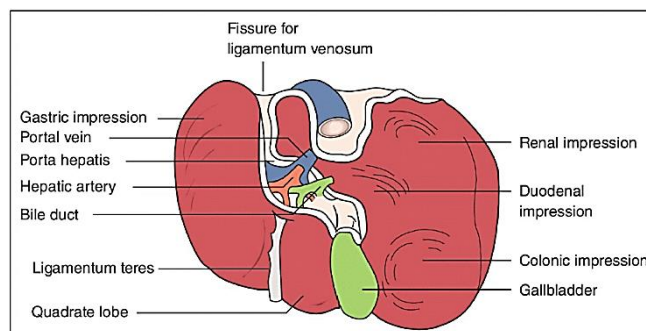
Hati merupakan organ terbesar dalam tubuh, beratnya 1.200-15.000 g dan terdiri dari seperlima dari total berat badan orang dewasa. Terlindung oleh tulang rusuk di kuadran kanan atas, perbatasan atas terletak kira-kira di tingkat puting susu. Ada dua lobus anatomis, yang kanan sekitar enam kali ukuran kiri (Gambar 2.1, Gambar 2.2, dan Gambar 2.3). Segmen yang lebih kecil dari lobus kanan adalah lobus berekor pada permukaan posterior dan lobus kuadrat pada permukaan inferior. Lobus kanan dan kiri dipisahkan oleh lipatan peritoneum anterior yang disebut ligamentum falciform, posterior oleh fisura untuk ligamentum venosum dan inferior oleh fisura untuk ligamentum teres (Dooley, Lok, Tsao, & Pinzani, 2018).



Gambar 2.1 Anterior organ hati



Gambar 2.2 Posterior organ hati



Gambar 2.3 Inferior organ hati (Dooley et al., 2018)

Hati memiliki suplai darah ganda. Vena portal membawa darah dari usus dan arteri hepatic datang dari sumbu celiac, memasok darah dari jantung. Pembuluh ini memasuki hati melalui celah porta hepatis, yang terletak jauh di belakang permukaan inferior lobus kanan. Di dalam porta, vena portal dan arteri hepatic membelah menjadi cabang-cabang lobus kanan dan kiri dan saluran empedu hati kanan dan kiri bergabung membentuk saluran hati umum (Dooley et al., 2018).

II.2 Fungsi Hati

a. Metabolisme Karbohidrat

Hati memiliki peran penting dalam menjaga kadar glukosa plasma. Setelah makan, glukosa diubah menjadi glikogen untuk penyimpanan di bawah pengaruh hormon insulin. Ketika kadar glukosa turun, hormon glukagon merangsang konversi glikogen menjadi glukosa lagi, menjaga level dalam kisaran normal.

b. Metabolisme Lemak

Lemak yang disimpan dapat diubah menjadi bentuk yang dapat digunakan oleh jaringan untuk menyediakan energi.

c. Metabolisme Protein

Fungsi hati yang paling penting dalam metabolisme protein, yaitu :

1. Deaminasi asam amino
2. Pembentukan urea untuk menghilangkan amonia dari cairan tubuh
3. Pembentukan protein plasma
4. Pertukaran berbagai asam amino dan sintesis senyawa lain dari
5. asam amino

Diperlukan deaminasi asam amino sebelum dapat digunakan untuk energi atau diubah menjadi karbohidrat atau lemak. Dengan penyakit hati kronis (mis., sirosis), protein plasma atau semacamnya, albumin dapat menurun ke level yang sangat rendah, menyebabkan edema dan asites (Guyton, 2016).

d. Deaminasi Asam Amino

Menghilangkan bagian nitrogen dari asam amino yang tidak diperlukan untuk pembentukan protein baru. Urea terbentuk dari bagian nitrogen ini yang

diekskresikan dalam urin memecah asam nukleat untuk membentuk asam urat, yaitu diekskresikan dalam urin.

e. Transaminasi

Menghilangkan bagian nitrogen dari asam amino dan menempelkannya ke molekul karbohidrat lain membentuk asam amino non-essensial baru.

f. Sintesis Protein Plasma

Sebagian besar faktor pembekuan darah dari asam amino.

g. Kerusakan eritrosit dan pertahanan terhadap mikroba

Dilakukan oleh makrofag hati fagositik (sel Kupffer) dalam sinusoid (pemecahan sel darah merah juga terjadi di limfa dan sumsum tulang).

h. Detoksifikasi obat dan zat beracun

Etanol (alkohol) dan racun yang diproduksi, mis., Mikroba. Beberapa obat bersifat ekstensif diinaktivasi oleh hati dan tidak terlalu efektif ketika diberikan melalui mulut (secara oral), mis. Glyceryltrinitrate. Ini karena setelah penyerapan dari saluran pencernaan, akan melakukan perjalanan dalam darah ke hati di mana sebagian besar dimetabolisme sehingga kadar dalam darah meninggalkan hati tidak memadai dalam mencapai efek terapeutik. Ini dikenal sebagai '*first past metabolism*'.

i. Penonaktifan Hormon

Ini termasuk insulin, glukagon, kortisol, aldosteron, tiroid dan hormon seks.

j. Produksi Panas

Hati menggunakan banyak energi, memiliki tingkat metabolisme yang tinggi dan menghasilkan banyak panas. Ini adalah organ tubuh penghasil utama panas.

k. Sekresi Empedu

Hepatosit mensintesis empedu dari campuran darah arteri dan vena di sinusoid. Ini termasuk garam empedu, pigmen empedu dan kolesterol.

1. Penyimpanan

Zat yang disimpan termasuk glikogen, vitamin yang larut dalam lemak (vitamin A, D, E, K), besi, tembaga, beberapa vitamin yang larut dalam air, mis. vitamin B12 (Waugh & Grant, 2010).

II.3 Klasifikasi Penyakit Hati

Klasifikasi penyakit hati dapat dilihat pada Tabel 2.1 di bawah ini :

Tabel 2.1 Klasifikasi penyakit hati

Atresia bilier	Penyakit Hati Lemak Non-Alkoholik
Defisiensi Antitrypsin Alpha-1	Penyakit Hati Terkait Alkohol
Defisiensi Lipase Asam Lisosomal (LAL-D)	Penyakit kuning baru lahir
Ensefalopati hati	Penyakit Penyimpanan Glikogen Tipe I
Galaktosemia	Penyakit Wilson
Hemochromatosis	Primary Biliary Cholangitis (PBC)
Hepatitis Autoimun	Primary Sclerosing Cholangitis (PSC)
Hepatitis A	Reye Syndrome
Hepatitis B	Sindrom Alagille
Hepatitis C	Sindrom Crigler-Najjar
Kanker hati	Sindrom Gilbert
Kista hati	Sindrom Hepatorenal
Kolestasis Intrahepatik Familial Progresif (PFIC)	Sirosis
Kolestasis Kehamilan Intrahepatik (ICP)	Steatohepatitis Non-Alkohol
Penyakit Hati	Tumor Hati jinak

(“American Liver Foundation,” 2019)

II.4 Hepatotoksisitas

a. Definisi

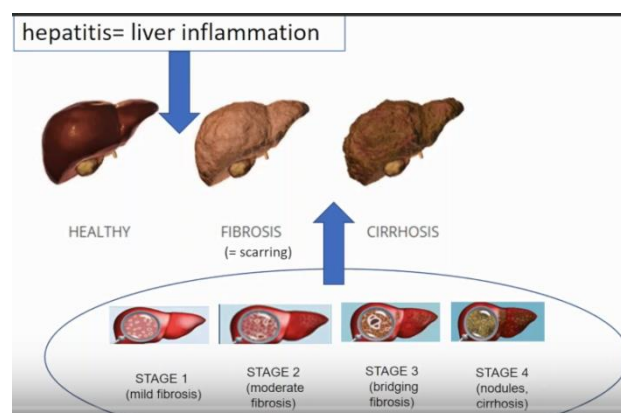
Hepatotoksisitas merupakan keadaan dimana hati sudah tidak menjalankan fungsi dengan baik yang disebabkan senyawa toksik dalam tubuh. Senyawa toksik disebut juga dengan hepatotoksin yang dapat masuk melalui inhalasi, oral atau parenteral.

b. Patofisiologi

Peran utama hati dalam menghilangkan obat lipofilik dan metabolisme, menempatkan hati sebagai target utama untuk metabolit reaktif dari obat. Setelah terpapar dengan metabolit reaktif atau dalam beberapa kasus obat, proses berikutnya di *Drug Induced Liver Injury (DILI)* adalah reaksi biokimia dan stres organel sel. Kematian hepatosit yang disertai oleh peradangan (imunitas bawaan). Semua proses ini berpotensi secara biokimia dan merupakan respon imunitas adaptif. Peristiwa yang mengarah ke hepatotoksisitas langsung memiliki banyak kesamaan dalam proses awal, tetapi perbedaan mendasar yang ditentukan oleh obat, individu dan faktor inang, terutama genetik (Chen, 2018).

c. Tahapan Kerusakan Hati

Menurut *American Liver Foundation* (2019) ada beberapa tahapan pada proses kerusakan hati, yaitu dimulai dari *The Healthy Liver, Inflammation, Fibrosis, Cirrhosis, End-Stage Liver Disease, Liver Cancer* dan *Liver Failure*.



Gambar II.4 Tahapan kerusakan hati

(“American Liver Foundation,” 2019)

Hati sehat (*The Healthy Liver*) membantu untuk melawan infeksi dan membersihkan darah. Ini juga membantu mencerna makanan dan menyimpan

energi ketika membutuhkannya. Hati yang sehat memiliki kemampuan luar biasa untuk tumbuh kembali, atau beregenerasi ketika rusak.

Peradangan (*Inflammation*) pada hati menyebabkan hati menjadi lunak dan membesar. Peradangan menunjukkan bahwa tubuh berusaha melawan infeksi atau menyembuhkan cedera.

Fibrosis atau pertumbuhan jaringan parut yang berlebih akibat luka dan menggantikan jaringan hati yang sehat. Jaringan parut adalah sejenis jaringan fibrosa. Jaringan parut mencegah darah mengalir melalui hati.

Cirrhosis adalah jaringan parut keras pada hati yang menggantikan jaringan lunak yang sehat. Jika sirosis tidak diobati, akan gagal hati dan tidak akan dapat bekerja dengan baik atau tidak dapat berfungsi. Sirosis dapat menyebabkan sejumlah komplikasi, termasuk kanker hati.

Penyakit hati stadium akhir (*End-Stage Liver Disease / ESD*) termasuk subkelompok pasien dengan sirosis yang memiliki tanda-tanda dekompensasi yang umumnya tidak dapat diubah dengan manajemen medis selain transplantasi. Dekompensasi meliputi ensefalopati hepatic, perdarahan varises, gangguan ginjal, asites dan masalah paru-paru. Penyakit dekompensasi hati memungkinkan pasien untuk diprioritaskan untuk transplantasi.

Liver Cancer yang berawal di hati disebut kanker hati primer. Sirosis dan hepatitis B adalah faktor risiko utama untuk kanker hati primer. Kanker dapat berkembang di hati pada tahap apa pun dalam perkembangan penyakit hati.

Liver Failure berarti kehilangan hati atau kehilangan semua fungsinya. Ketika gagal hati terjadi akibat sirosis, biasanya itu berarti hati telah gagal secara bertahap selama beberapa waktu, mungkin selama bertahun-tahun. Ini disebut gagal hati kronis atau *End-stage Liver Disease (ESLD)*. Gagal hati kronis juga dapat disebabkan oleh kekurangan gizi. Gagal hati dapat terjadi secara tiba-tiba, hanya dalam waktu 48 jam. Ini disebut gagal hati akut dan biasanya merupakan reaksi terhadap keracunan atau overdosis obat.

II.5 Pemeriksaan Biokimia Fungsi Hati

a. Serum Bilirubin

Bilirubin merupakan bukti pertama penyakit hati. Secara klinis terlihat ketika bilirubin serum melebihi 3 mg/dL. Bilirubin adalah produk pemecahan

hemoglobin. Bilirubin dilepaskan ke dalam darah dan terikat erat dengan albumin. Bilirubin bebas atau tidak terkonjugasi larut dalam lemak, tidak disaring oleh glomerulus dan tidak muncul dalam urin. Bilirubin tak terkonjugasi diambil oleh hati, membentuk *diglucuronide* dan *monoglucuronide* (Friedman & Martin, 2018).

b. Serum Aminotransferase

Enzim intraseluler ini dilepaskan dari hepatosit yang luka dan merupakan penanda cedera hati (peradangan atau nekrosis sel), yaitu **Aspartate aminotransferase** (AST, serum glutamic oxaloacetic transaminase [SGOT]) dan **Alanine aminotransferase** (ALT, serum glutamic pyruvic transaminase [SGPT]) yang lebih sensitif dibanding AST. ALT normal hingga 30 U / L pada pria dan hingga ~ 19 U / L pada wanita (Friedman & Martin, 2018).

c. Serum Alkaline Phosphatase (ALP)

ALP hati adalah salah satu dari beberapa isoenzim ALP yang ditemukan pada manusia dan terikat pada hati. Pemeriksaan ini sensitif untuk mendeteksi obstruksi saluran empedu. Kenaikan serum ALP disebabkan oleh peningkatan sintesis enzim hati dari kebocoran dari sel-sel saluran empedu atau kegagalan membersihkan ALP yang bersirkulasi (Friedman & Martin, 2018).

d. Gamma Glutamyltranspeptidase (GGTP)

GGTP ditemukan dalam konsentrasi yang sangat tinggi dalam sel epitel yang melapisi duktula empedu. GGTP tidak dapat diinduksi dan kadar dapat meningkat dengan mengonsumsi fenitoin atau alkohol. Karena masa paruhnya yang panjang selama 26 hari, GGTP terbatas sebagai penanda konsumsi alkohol secara diam-diam. Pasien harus diuji ulang setelah menghindari alkohol dan hepatotoksin lainnya selama beberapa minggu (Friedman & Martin, 2018).

e. 5'-Nukleotidase

5NT ditemukan di hati dalam hubungannya dengan membran plasma canalicular dan sinusoidal. Tingkat serum 5NT berkorelasi baik dengan kadar serum ALP. Peningkatan 5NT berhubungan dengan peningkatan ALP spesifik untuk disfungsi hepatobilier (Friedman & Martin, 2018).

f. Lactate Dehydrogenase (LDH)

Untuk evaluasi dugaan disfungsi hati. Tingkat LDH yang tinggi terlihat pada nekrosis hepatoseluler, hepatitis iskemik, kanker dan hemolisis. Rasio ALT /

LDH dapat membantu membedakan hepatitis virus akut (≥ 1.5) dari hepatitis iskemik dan toksisitas asetaminofen (< 1.5) (Friedman & Martin, 2018).

g. Serum Protein

Sebagian besar protein yang bersirkulasi dalam plasma diproduksi oleh hati dan mencerminkan kapasitas sintetisnya. Protein dalam darah meliputi **Albumin**, **Globulin** dan **Faktor Koagulasi**. Konsentrasi albumin dalam darah tergantung pada tingkat sintesis albumin (normal, 12g / hari). *Hipoalbuminemia* merupakan indikator keparahan penyakit hati kronis. Globulin sering meningkat secara tidak spesifik pada penyakit hati kronis. Sebagian besar faktor koagulasi disintesis oleh hati, termasuk faktor I (fibrinogen), II (protrombin), V, VII, IX dan X (Friedman & Martin, 2018).

II.6 Terapi dan Obat

a. Obat-obat yang menginduksi kerusakan Hati

Amoksisilin-klavulanat (amoks-klav), Isoniazid (INH), Nitrofurantoin, Sulfamethoxazole-Trimethoprim (SMX-TMP), Minocycline, Cefazolin, Azithromycin, Ciprofloxacin, Levofloxacin dan Diklofenak. 10 obat ini mewakili lebih dari sepertiga dari 190 agen hepatotoksitas. Agen utama adalah asetaminofen, diikuti oleh isoniazid, obat antituberkulosis (anti-TB) lainnya, antibiotik nonsulfa dan sulfonamid (Friedman & Martin, 2018).

Tabel 2.2 (“DRUG INDUCED LIVER INJURY,” 2015)

Obat-Obat	Tipe Kerusakan Hati
Acetaminophen, Isoniazid, Nevirapine	Kerusakan hepatoselular akut dengan peningkatan ALT (+/-Hipernilirubinemia)
Amoxicilline-clavulanate*, Chlorpromazine, Erythromycin, ACE Inhibitors	Hepatitis Kolestatik dengan peningkatan ALP (+/- Hipernilirubinemia)
Sulfonamide, Phenytoin	Hepatitis campuran dengan ALT dan/atau peningkatan ALP (+/-Hipernilirubinemia)
Nitrofurantoin, Minocycline, Methyldopa	Hepatitis Kronik (Tipe Autoimun)
Methotrexate	Fibrosis / Sirosis

b. Mekanisme Acetaminophen

Contoh hepatotoksin langsung yang paling menonjol adalah asetaminofen (APAP). Ringkasan singkat dalam metabolisme acetaminophen dan toksisitasnya. Metabolit utama APAP adalah glukuronida dan konjugat sulfat, sementara sebagian kecil dikonversi dalam hati oleh sistem sitokrom P450 (terutama CYP2E1) menjadi sangat reaktif metabolit arylating elektrofilik toksik, NAPQI. NAPQI biasanya cepat non aktif dengan menjadi konjugasi istimewa mengurangi glutathione di hati. Ketika dosis besar APAP, maka produksi NAPQI meningkat dan glutathione menjadi habis.

Dosis APAP cukup untuk menginduksi toksisitas pada manusia sangat bervariasi dan tergantung pada jumlahnya yang diketahui dan faktor yang tidak diketahui yang mempengaruhi metabolisme APAP dan peristiwa yang menyebabkan cedera dan perbaikan. NAPQI dapat secara kovalen mengikat tiol protein sel dan juga dapat mengoksidasi mengarah ke pembentukan ikatan silang antar protein, jembatan disulfida atau campuran disulfida. Tetapi ini menyebabkan tekanan ER berkontribusi. Tekanan ER pada toksisitas APAP belum dijelaskan dengan jelas.

NAPQI cukup stabil untuk memasuki mitokondria, dimana ia mengarah untuk penurunan dalam transportasi elektron, menghasilkan generasi ROS. NAPQI dan ROS yang diturunkan dari mitokondria merusak DNA mitokondria, dan pelepasan mitokondria ROS mengaktifkan kinase seperti GSK3 β , RIPK1, PKC, MLK3, ASK1 dan MKK4 yang mengarah keAktivasi c-Jun N terminal Kinase (JNK) dalam sitoplasma. Diaktifkan JNK (p-JNK) kemudian mengikat ke target Sab dan memfosforilasi pada membran mitokondria luar.

Untuk intermembran tipe protein tirosin fosfatase 6 (PTPN6) dari Sab. Dephosphorylates dan menonaktifkan PTPN6 Src di ruang antarmembran. Src aktif diperlukan untuk mempertahankan transpor elektron di membran bagian dalam. Ketika Src tidak aktif, rantai ETC diblokir dan produksi ROS diperkuat, akhirnya mengarah ke MPT. Ini mengakibatkan runtuhnya potensial membran mitokondria dan dengan demikian penghentian sintesis ATP, serta pelepasan protein mitokondria yang merusak DNA. Kematian sel nekrotik terjadi, ditandai dengan pembengkakan sel dan lisis (Chen, 2018).

c. Penanganan untuk penyakit hati

Penanganan untuk *Drug Induced Liver Injury* (DILI) berdasarkan *American Association for the Study of Liver Diseases* (Versi 3.0 Tahun 2015) :

- ✓ Berhenti mengkonsumsi obat-obatan
- ✓ N-Acetylcysteine (NAC) untuk cedera hati akibat asetaminofen
- ✓ *Liver assist devices* (MARS) untuk plasmapheresis
- ✓ Transplantasi hati
- ✓ Pilihan dengan data eksperimental :
 - IV Karnitin untuk cedera hati valproate
 - IV NAC untuk gagal hati akut yang diinduksi obat-APAP (penggunaan dukungan data dalam orang dewasa dengan ensefalopati dini)
 - Kortikosteroid untuk hipersensitivitas atau kasus autoimun
 - Pencucian Cholestyramine untuk leflunomide
 - Asam Ursodeoksikolik untuk kolestasis
 - Silymarin untuk asam glycyrrhizic

II.7 Water Kefir

a. Definisi dan kandungan

Water Kefir adalah probiotik atau minuman fermentasi *lacto* yang diseduh dari air gula dan butiran kefir, juga dikenal sebagai butiran gula atau *tibicos*. Butiran ini tersusun dari gel polisakarida yang larut dalam air, juga disebut kefiran, tekstur halus di mulut, bervariasi dari putih pucat hingga butiran kekuningan, menyerupai kembang kol dan tumbuh sesuai ukuran kacang kenari.

Butir *Water Kefir* mengandung biofilm tertentu, koloni ragi yang berbeda dan strain atau spesies bakteri sehat yang hidup dalam kultur koeksistensi yang stabil dan sedang tumbuh, di mana sel-sel menempel pada permukaan yang tertanam di dalam dekstran, atau matriks polisakarida gula, lipid dan protein, yang diproduksi oleh mikroorganisme itu sendiri melalui fermentasi sukrosa. Ini kumpulan komunal mikroba atau, secara ilmiah disebut sebagai *Symbiotic Culture of Bacteria and Yeasts* (SCOBY), bertahan hidup melalui gula, dimana secara produktif membuat enzim, karbon dioksida, alkohol (etanol) dan yang paling penting, asam laktat yang menguntungkan yang memperbanyak probiotik (Young, 2015).

b. Bakteri dan Ragi

Bacterial Strains

Species Lactobacillus

Lactobacillus brevis, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus hilgardii*, *Lactobacillus hordei* dan *Lactobacillus nagelii*.

Species Leuconostoc

Leuconostoc citreum dan *Leuconostoc mesenteroides*.

Species Acetobacter

Acetobacter fabarum, *Acetobacter orientalis*, *Species Streptococcus* dan *Streptococcus lactis*.

Yeast Strains

Hanseniaspora valbyensis, *Lachancea fermentati*, *Saccharomyces cerevisiae* dan *Zygorulasporea florentina* (Young, 2015).

c. Manfaat Kesehatan

Water Kefir adalah pemasok probiotik alami yang sangat besar (secara harfiah berarti seumur hidup). Probiotik adalah bakteri hidup dan ragi sehat yang hidup bersama di dalam tubuh manusia. Sering disebut sebagai bakteri baik, ramah dan membantu, mereka memakannya dari jaringan dan sel mereka sendiri, bakteri sejenis mereka, bakteri yang tidak sehat dan ragi, sebaliknya disebut sebagai bakteri jahat, tidak ramah atau berbahaya. Singkatnya, probiotik ini untuk respon autoimun alami, terutama *Water Kefir* secara langsung untuk kesejahteraan sistem autoimun.

Ada banyak cara bagi bakteri berbahaya untuk mulai mengaktifkan dan menyebarkan. Cara termudah mereka untuk berkembang adalah ketika mengalami sembelit kronis, pembuangan limbah yang buruk, pola makan yang buruk, kekurangan serat, nutrisi, protein, vitamin dan mineral. Rute lain yang paling umum yang langsung mempertinggi keberadaan dan pertumbuhan berlebih dari bakteri berbahaya adalah konsumsi terlalu banyak antibiotik tanpa probiotik. Dengan demikian, guna menghambat pertumbuhan bakteri berbahaya, hanya perlu memiliki dosis signifikan probiotik.

Probiotik dalam *Water Kefir* menggagalkan pertumbuhan berlebih bakteri yang berbahaya. Terutama di Indonesia pada usus atau saluran pencernaan. Dengan

demikian, memberikan keseimbangan alami pada flora mikroorganisme internal, yaitu mikroba normal mendiami bagian tertentu dari organ tubuh, seperti di flora usus. Karena itu, dengan konsumsi *Water Kefir* secara teratur, itu tidak hanya bermanfaat bagi autoimun tubuh secara umum, tetapi juga menjaga sistem pencernaan agar tetap sehat.

Peningkatan kekebalan melindungi tubuh dari berbagai macam penyakit, yang biasanya asal-usulnya ke bakteri berbahaya yang menyebabkan *dysbiosis*, juga disebut *dysbacteriosis*, mengacu pada ketidakseimbangan mikroba pada tubuh secara eksternal atau secara internal.

Disbiosis, biasanya dilaporkan sebagai kondisi yang mengganggu pada saluran pencernaan, telah dikaitkan dengan penyakit seperti sindrom kelelahan kronis, obesitas, kanker, radang usus besar dan gangguan kesehatan serius lainnya. Pada dasarnya, penyembuhan dimulai pada sistem autoimun dan kekebalan tubuh (Young, 2015).

d. **Manfaat Bagi Tubuh**

Sistem Pencernaan, mengurangi gejala atau menyembuhkan penyakit radang usus yang mencakup *Ulcerative Colitis* (UC) dan penyakit Crohn (CD); kejang usus atau *Irritable Bowel Syndrome* (IBS) yang termasuk kembung, diare / sembelit, perut kembung dan lendir dalam tinja dan *Small Intestine Bacterial Overgrowth* (SIBO) usus dan *dysbiosis* usus.

Sistem Dermatologis, meningkatkan warna kulit dan menyembuhkan beberapa gangguan kulit seperti jerawat, bintik-bintik penuaan atau bintik-bintik coklat, eksim, tahi lalat, psoriasis, ruam kulit, skin tag (*acrochordons*), kutil dan memperkuat serat struktural protein (keratin) untuk rambut dan kuku yang lebih sehat.

Sistem Musculoskeletal (Locomotor), meredakan nyeri otot dan nyeri sendi, bermanfaat bagi tulang, tulang rawan, jaringan ikat, ligamen, serat otot, dan tendon.

Sistem Endokrin / Eksokrin - menambah efisiensi pada fungsi kelenjar endokrin dan eksokrin masing-masing (adrenal, hipotalamus, hati, ovarium, pankreas,

paratiroid, pineal, hipofisis, testis, tiroid, dan kelenjar dalam saluran pencernaan. Bagi wanita, akan menjadi lebih sehat periode menstruasi.

Nervous System, memberikan efek *tranquillizing* ke jaringan saraf, menghubungkan organ-organ sensorik vital seperti otak dan sumsum tulang belakang ke bagian tubuh yang lain; mengobati depresi, gangguan tidur dan susah tidur dan neuropsikiatrik atau gangguan perilaku seperti autisme dan *Attention Deficit Hyperactivity Disorder* (ADHD).

Organ Tubuh Lainnya, meningkatkan kinerja gonad, ginjal, penglihatan, jantung dan sistem peredaran darah karena menerima sangat baik ekskresi hormon yang dibuat efisien oleh kelenjar endokrin.

Emosional dan Psikologis, meningkatkan tingkat energi yang berlawanan dengan kelelahan sindrom kronis dan meningkatkan kesehatan secara umum (Young, 2015).